FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1945. N° 909

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHEVALLIER

Né le 19 Mai 1916, à Pithiviers (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1945

Quelques cas de Mononucléose Infectieuse avec éruption

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1947

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Nom du Candidat: **CHEVALLIER.**

Prénom: **Pierre.**

Date de la soutenance: *19 Décembre 1945.*

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le service du Secrétariat de la Faculté

CHEVALLIER (Pierre). — Quelques cas de Mononucléose infectieuse avec éruption. — *Paris, Maurice Lavergne, imprimeur*, 1947, in-8°, 56 pages.

(*Thèse Méd. (Et.), Paris*, 1945, N° .....).

CHEVALLIER (Pierre). — Quelques cas de Mononucléose infectieuse avec éruption. — *Paris, Maurice Lavergne, imprimeur*, 1947, in-8°, 56 pages.

(*Thèse Méd. (Et.), Paris*, 1945, N° .....).

CHEVALLIER (Pierre). — Quelques cas de Mononucléose infectieuse avec éruption. — *Paris, Maurice Lavergne, imprimeur*, 1947, in-8°, 56 pages.

(*Thèse Méd. (Et.), Paris*, 1945, N° .....).

CHEVALLIER (Pierre). — Quelques cas de Mononucléose infectieuse avec éruption. — *Paris, Maurice Lavergne, imprimeur*, 1947, in-8°, 56 pages.

(*Thèse Méd. (Et.), Paris*, 1945, N° .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1947. N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHEVALLIER

Né le 19 Mai 1916, à Pithiviers (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1945

Quelques cas de Mononucléose Infectieuse avec éruption

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1947

Doyens Honoraires :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

Professeurs Honoraires :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, Roussy, Rouvière Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon

Doyen : Léon Binet, *Membre de l'Institut*
Assesseur : Jean Verne

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	Olivier (f.f.).
Anatomie pathologique	Leroux.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	Gastinel.
Biologie médicale	Verne.
Chimie médicale	Polonovski.
Clinique de cardiologie	Donzelot.
Cliniques chirurgicales	Brocq. / Cadenat. / Mondor. / Quénu.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	Leveuf.
Clinique chirurgicale orthopédique	Mathieu.
Clinique gynécologique	Mocquot.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot.
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.).
Clinique des maladies infectieuses	Mollaret (f.f.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain.
Cliniques médicales	Benard (H.). / Chabrol. / Harvier. / Lian.
Clinique médicale propédeutique	P.-Vallery-Radot.
Clinique de Neuro-chirurgie	Vincent (Cl.).
Cliniques obstétricales	Lantuéjoul. / Lévy-Solal. / Portes.
Clinique ophtalmologique	Velter.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaitre.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque.
Clinique thérapeutique médicale	Loeper.
Clinique de la Tuberculose	Bernard (Et.).
Clinique urologique	Fey.
Embryologie	Giroud.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Alajouanine.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Histologie	Champy.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Besançon (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala.
Hygiène et médecine préventive	Joannon.
Médecine du Travail	Duvoir.
Médecine légale	Piédelièvre.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.).
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutaillis.
Pathologie exotique	Lavier.
Pathologie expérimentale et comparée	Lemaire.
Pathologie médicale	Moreau.
Pathologie et thérapeutique générales	De Gennes (f.f.).
Pharmacologie et matière médicale	Hazard.
Physiologie	Binet (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	Richet.
Puériculture	Lelong.
Radiologie médicale	Desgrez (Henri).
Stomatologie	Déchaume.
Physique médicale	Strohl.
Technique chirurgicale	Moulonguet.
Thérapeutique	Laroche (Guy).

Professeurs sans Chaire :

MM. Dognon (*Physique médicale*), Gaillard (*Parasitologie*), Halpen (*Oto-Rhino-Laryngologie*), Jayle M. (*Chimie médicale*), Mlle J. Lévy (*Pharmacologie*), Olivier (*Anatomie*).

II. — Agrégés en exercice

	MM.
Anatomie	Cordier. Delmas. Debeyre (f.f.
Anat. pathologique	Delarue. Mlle Gauthier Villars.
Bactériologie	Bonnet. Fasquelle.
Biochimie médicale	Ettori. Schapira.
Dermato-Syphiligra-	Degos.
Histologie	Coujard. Desclaux.
Hydrologie	Debray.
Hygiène	Boyer. Deparis.
Médecine légale	Desoille.
Neurologie	De Sèze.

	MM.
Obstétrique	Digonnet. Mayer. Sureau. Varangot.
Ophtalmologie	Offret.
Oto-rhino-laryngol.	Aubin.
Parasitologie	Brumpt, L.C.
Pathologie chirurgic.	Fevre. Hugier. Leger. Merle d'Aubigné.
Psychiatrie	Baruk.
Urologie	Couvelaire.
Pathologie chirurgic.	Padovani. Patel. Roux. Rudler. Sicard.

Pathologie expérim..	MERKLEN.	Pédiatrie	LAPLANE.
	BROUET.		MARIE (Jul.).
	CACHERA.	Pharmacologie	CHEYMOL.
	DECOURT.	Physiologie	BARGETON.
	DREYFUS (G.)		PARROT.
	FAUVERT.	Physique médicale .	DJOURNO.
	GARCIN.	Thérapeutique Agr. ch. déns.	BROUET.
Pathologie médicale.	HAMBURGER.		
	KOURILSKY.		
	LAMY.		
	LENÈGRE.		
	MARCHAL.		
	MAURIC.		
	SOULIE.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	AMELINE.		BARIETY.
	BASSET.		BOULIN.
	DE GAUDART D'ALLAINES.		CHEVALIER.
Cliniq. chirurgicale.			COSTE.
	F. BRENTANO.	Clinique médicale ..	DE GENNES.
	GATELLIER.		HAGUENEAU.
	MENEGAUX.		MOLLARET.
Cliniq. obstétricale .	EGALLE.		MOUQUIN.
	LACOMME.		TURPIN.
Clinique ophtalmol. .	RENARD.	Clinique O.R.L.	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

Radiologie .....LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté.	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.
Bibliothécaire en Chef..	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE

J. HAREL

Qui a tant contribué à me permettre de poursuivre mes études.

A MA FEMME

Dont le courage rend possible la continuation au delà de cette thèse de ma formation professionnelle.

A MES ENFANTS

A MES AMIS

Et à tous ceux qui m'ont aidé moralement ou matériellement à franchir le cap difficile de ces années troublées.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur A. LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Officier de la Légion d'Honneur

En hommage respectueux et reconnais-
nous a fait en nous confiant ce travail
sant pour le très grand honneur qu'il
et pour l'enseignement qu'il nous a
prodigué durant notre année d'exter-
nat passée dans son service.

A M. le Professeur CHABROL

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dans le service duquel nous avons recueilli l'observation initiale de cette thèse.
En hommage respectueux pour son obligeance éclairée.

A. M. le Docteur HUC

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph
Chevalier de la Légion d'Honneur

En respectueux hommage pour les bienveillants conseils qu'il nous a prodigués au cours de notre trop bref passage dans son service.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur HEITZ BOYER

M. le Professeur A. GOSSET (*in mémoriam*)

M. le Professeur M. LOEPER

M. le Professeur N. FIESSINGER (*in mémoriam*)

M. le Docteur FUNCK BRENTANO

M. le Docteur TOURAINE

M. le Docteur COTTENOT

M. le Docteur POUMAILLOUX

M. le Docteur LONJUMEAU

INTRODUCTION

On désigne actuellement sous le nom de Mononucléose infectieuse la fièvre ganglionnaire décrite par Pfeiffer en 1889, la Fausse Leucémie Lymphatique Aiguë décrite par Türck, la Mononucléose Infectieuse de Sprunt et Evans, l'Angine à Monocytes de Schultz et Baader, l'Adénolymphoïdite Aiguë bénigne de Paul Chevallier.

Dans sa forme la plus typique et la plus fréquente, cette affection se manifeste par de la Fièvre, une Angine, des Adénopathies, et une Formule Leucocytaire Spéciale et particulière.

Mais de nombreuses Formes Anormales s'observent parmi lesquelles des formes à localisation sur certains territoires ganglionnaires, des formes viscérales, des états fébriles en apparence monosymptomatiques. A ces variétés s'ajoutent des formes caractérisées par l'existence d'un symptôme anormal : telles sont les formes avec ictère et les formes avec exanthème dont nous rapportons quelques cas.

La question de savoir si tous ces aspects constituent une même entité morbide a été discutée, l'ignorance de l'agent causal ne permet pas actuellement d'affirmer la spécificité de leur origine infec-

tieuse ; la formule hématologique elle-même n'est pas toujours très typique.

Le seul test actuel permettant l'identification de l'affection est la Réaction sérologique de Paul, Bunnell et Davidsohn. Cette réaction constitue le seul critère permettant de rattacher à la Mononucléose Infectieuse ses formes anormales et en particulier celles où l'on observe l'atteinte d'un organe ne faisant pas partie de l'appareil lymphoïde.

Dans l'état actuel de la question, nous pensons pouvoir considérer cette réaction comme établissant la preuve formelle de la véritable nature de nos formes avec érythème.

Peut-être sera-t-il un jour reconnu qu'il ne s'agit pas en réalité d'une seule affection due toujours à un même virus, que la Mononucléose Infectieuse doive au contraire être dissociée en un certain nombre d'affections dues à des agents pathogènes distincts quoique appartenant à un même groupe. Ceci expliquerait le polymorphisme de la maladie, et en particulier l'existence de formes atypiques caractérisées par la prédominance d'un syndrome particulier.

Sans vouloir prétendre faire de la Mononucléose Infectieuse une description complète, description qui a été faite en détail dans la monographie récente et si documentée de M. Sohier (Masson 1943), nous exposerons, après un bref aperçu clinique et hématologique de la maladie, quelques observations de formes avec exanthème.

Nous discuterons ensuite l'identité de ces cas avec la Mononucléose Infectieuse telle qu'elle a été décrite par Paul Chevallier en 1927, du double point de vue clinique et hématologique.

Dans nos trois cas, la positivité de la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn nous permet d'affirmer cette identité. L'une de nos observations concerne une éruption due à la thérapeutique, nous l'avons conservée pour mettre en relief les difficultés de diagnostic posées par ces formes anormales en ce qui concerne la pathogénie des troubles constatés.

CLINIQUE

Le tableau clinique réalisé par la Mononucléose Infectieuse est, dans les cas typiques, assez caractéristique, unissant une angine, des adénopathies multiples, souvent plus marquées dans la région cervicale, une splénomégalie d'ordinaire modérée, des signes généraux d'infection avec asthénie plus ou moins accentuée.

Mais chacun de ces symptômes est extrêmement variable dans sa date d'apparition, son intensité, son existence même, ces variations créant autant de formes cliniques particulières. Par ailleurs, des symptômes inhabituels peuvent s'observer, brouillant encore le tableau clinique et rendant le diagnostic de la maladie parfois très malaisé, jusqu'à ce que l'on ait le résultat de la réaction sérologique de Paul, Bunnell et Davidsohn, considérée actuellement comme spécifique.

Signes cliniques principaux

A) *L'Angine.*

Si elle est à peu près constante, l'angine est loin de revêtir toujours un aspect typique. Les aspects les plus variés peuvent se rencontrer. Notons

toutefois la fréquence particulière des formes ulcéro-membraneuses et pseudo-diphtériques.

Dans le premier cas, c'est un tableau très comparable à celui de l'angine de Vincent, avec son ulcération amygdalienne plus ou moins profonde, uni ou bilatérale, ulcération que recouvre un enduit grisâtre peu cohérent.

La difficulté du diagnostic est accrue par la présence fréquente de l'association fuso-spirillaire.

Dans le 2e cas, un enduit d'aspect pseudo-membraneux recouvre la gorge, mais cet enduit possède rarement la cohérence de la fausse membrane diphtérique, et, à l'examen microscopique, sa structure fibrino-leucocytaire.

Cette angine s'accompagne assez souvent d'une fétidité de l'haleine, qui contribue à faire hésiter le diagnostic, fétidité parfois assez accentuée pour évoquer l'angine gangréneuse.

L'association à une angine ulcéro-nécrotique avec fétidité de l'haleine, d'une granulopénie importante peut faire évoquer l'angine agranulocytaire type Schultz.

La dysphagie est d'ordinaire modérée dans les formes ulcéreuses, elle manque presque toujours dans les angines érythémateuses ou érythémato-pultacées.

Enfin un léger œdème de la luette peut s'observer, mais il n'est jamais assez important pour faire craindre un phlegmon péri-amygdalien ou un abcès de l'amygdale.

B) *Les Adénopathies.*

Si elle est à peu près constante, l'atteinte ganglionnaire est loin de se présenter toujours sous un aspect identique. Les ganglions sont presque tou-

jours multiples, bilatéraux et symétriques souvent, prédominant d'un côté parfois.

Si les territoires sous-angulo-maxillaires et cervicaux sont toujours les premiers atteints, l'extension de cette atteinte ne cadre toutefois pas avec un simple diagnostic d'angine.

En effet, on retrouve une tuméfaction ganglionnaire dans toute l'étendue des chaînes latérales du cou, en avant jusque dans le creux sus-claviculaire, en arrière dans les régions de la nuque, remontant jusqu'à la région occipitale.

Mais surtout des adénopathies sont observées dans tous les territoires lymphatiques accessibles à la palpation : axillaires, huméraux, épitrochléens, inguinaux.

L'ateinte des groupes profonds : médiastinaux, épiploïques, mésentériques, paraît beaucoup moins constante, et, en tout cas, ne donne presque jamais un tableau clinique très net.

Les caractères de ces adénopathies sont variables, l'hypertrophie ganglionnaire va de l'adénopathie volumineuse, évidente dès l'inspection, à l'hyperplasie discrète, que seule une palpation systématique mettra en évidence.

Les ganglions atteints sont fermes, de consistance élastique, parfois durs.

L'absence habituelle de périadénite et d'adhérence aux plans voisins, à la peau qui reste d'aspect normal, distingue ces adénopathies d'une manifestation inflammatoire banale.

Pourtant la douleur n'est pas exceptionnelle, pouvant même entraîner une gêne notable des mouvements.

Toutefois la suppuration n'est jamais observée, même lorsque l'existence d'une adénopathie spon-

tanément très douloureuse peut en faire redouter l'éventualité.

C) *La Splénomégalie.*

L'hypertrophie de la rate, si elle est pratiquement constante, a pourtant été interprétée diversement par beaucoup d'auteurs, certains même niant son existence habituelle.

En fait, la rate est presque toujours palpable lors des mouvements d'inspiration profonde, rarement volumineuse au point de déborder d'un ou plusieurs travers de doigts le rebord costal. Notons que la palpation de cette rate révèle souvent une légère douleur.

D) *Signes généraux.*

Il est à peu près constant d'observer des signes généraux d'infection au moins à l'un des stades évolutifs de la maladie.

La fièvre, constante, apparaît plus ou moins progressivement, tantôt installée en trois ou quatre jours, tantôt, mais plus rarement, d'emblée élevée. De même que son mode d'apparition, son degré est variable. Elle peut se stabiliser aux environs de 38°, se maintenir, au moins quelques jours à 39°, parfois atteindre 40°.

Presque toujours il ne s'agit pas là d'un symptôme fugace, et la persistance de cet état fébrile au cours d'une angine en apparence banale, sans que l'apparition ou l'évolution d'aucun signe nouveau, d'aucune complication puisse l'expliquer, constitue l'un des meilleurs éléments du diagnostic.

La fièvre peut même se prolonger, réaliser soit

une courbe en plateau avec de faibles écarts entre les températures matutinale et vespérale, pendant 2 ou 3 semaines, soit plus rarement, une courbe ondulante.

Le pouls est d'ordinaire en rapport avec le degré de l'élévation thermique.

L'asthénie ne manque pratiquement jamais, son importance, hors de proportion avec la gravité apparente de l'angine et le degré thermique, en l'absence de tout syndrome toxique constitue un élément diagnostique de très grande valeur.

Il est même intéressant de constater combien cette asthénie peut persister après le retour à une température normale, constatation qui peut faire évoquer le diagnostic de mononucléose infectieuse, à la suite d'une angine en apparence banale et d'évolution rapidement favorable.

Les autres signes généraux sont beaucoup moins constants. On peut toutefois noter, dans certains cas, une céphalée, voire une rachialgie, des troubles digestifs : nausées ou vomissements, parfois un léger amaigrissement.

Symptômes moins habituels mais non atypiques

Si l'angine, les adénopathies, la splénomégalie, la fièvre sont observées de façon constante, un certain nombre de symptômes sont encore assez habituels pour ne pas être classés dans les formes atypiques de la mononucléose infectieuse.

Ces symptômes sont d'ailleurs d'une fréquence relative discutée et, pour certains auteurs, ils ne méritent pas de trouver place dans une description d'ensemble.

Notons :

— Les manifestations oculaires : douleurs rétro-oculaires aux mouvements de l'œil, œdème des paupières, conjonctivites ;

— Les algies cervicales, postérieures surtout ;

— La stomatite ;

— Les épistaxis ;

— La courbature musculaire accentuée et persistante.

Il convient de mettre à part deux autres symptômes dont l'importance n'a été affirmée que récemment :

L'Ictère d'une part,

Les Manifestations Cutanées d'autre part.

L'aparition de ces deux ordres de syndromes confère à la Mononucléose infectieuse une expression clinique inhabituelle pouvant faire évoquer des diagnostics parfois délicats.

Nous nous proposons de rapporter quelques observations de Mononucléose Infectieuse avec manifestations cutanées, en discutant pour chaque cas les diagnostics évoqués avant la constatation de la positivité de la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn.

L'une de nos observations, comportant un exanthème dû, selon toute probabilité, à la thérapeutique sulfamidée, nous permettra de faire la critique de ces manifestations cutanées.

Evolution

Nous avons vu que les signes principaux eux-mêmes de la Mononucléose Infectieuse étaient susceptibles de variations fréquentes. Leur ordre d'ap-

parition, leur groupement, peuvent réaliser des tableaux cliniques en apparence très dissemblables.

Si le diagnostic de Mononucléose Infectieuse n'est d'ordinaire évoqué que sur un ensemble de signes cliniques, il est possible presque toujours de mettre en évidence une Période Prodromique très peu évocatrice, période de quelques jours, une semaine au maximum, marquée par un malaise vague, une courbature généralisée ou non, parfois une sensibilité subjective de la gorge, sans élévation nette de la température.

Si, au cours de cette période d'évolution, une maladie infectieuse paraît probable, il ne saurait être question de porter un diagnostic précis ; l'apparition de la fièvre ne résoud pas le problème, quelque soit le mode de début plus ou moins brusque de cette élévation thermique.

Les adénopathies survenant de façon insidieuse et sans cause apparente seront déjà plus évocatrices, à condition que l'on pense à les rechercher systématiquement ; ce n'est que rarement, en effet, qu'elles se signalent par des douleurs, une gêne aux mouvements de la tête.

C'est alors, le plus souvent, qu'apparaît l'angine, premier signe qui attire l'attention et amène le malade à consulter, elle a été souvent notée comme étant le signe initial de la Mononucléose Infectieuse.

La splénomégalie n'apapraît que quelques jours après les adénopathies, mais il est fréquent, de même que pour l'angine, de la percevoir dès le premier examen.

L'asthénie enfin est habituelle dès les premiers jours.

La durée habituelle de l'affection est de 2 à 3

semaines, la terminaison par la guérison spontanée étant l'éventualité la plus couramment observée.

L'angine, la fièvre disparaissent d'abord, suivies de près par la régression de la splénomégalie, les adénopathies persistent d'ordinaire quelque temps après la disparition de tous les autres symptômes, ainsi que l'asthénie dont la durée est remarquable étant donnée la bénignité de l'affection. Sa disparition se fait dans des délais très variables, quelques semaines en général après la fin de la période aiguë.

Quelques observations d'asthénie persistant plusieurs mois ont même été signalées.

Cette évolution typique n'est pas, il s'en faut, observée dans la totalité des cas : l'angine peut être tardive, n'apparaissant que longtemps après la fièvre et les ganglions, ou, au contraire, précéder ces signes de quelques jours.

La splénomégalie, la fièvre en plateau ou ondulante, peuvent se prolonger pendant 2 ou 3 semaines.

Rechutes et Récidives

Quant à la question des rechutes et des récidives, elle a été très discutée ; pour admettre l'identité de l'étiologie des poussées successives signalées par certains auteurs, il est nécessaire d'exiger des tests hématologiques et sérologiques indiscutables.

HEMATOLOGIE

Ce sont les modifications hématologiques qui ont permis d'isoler la mononucléose infectieuse du groupe des adénolymphoïdites aiguës. Importantes encore actuellement, elles sont surtout caractéristiques en ce qui concerne la série blanche.

A) Les Hématies ne sont en général modifiées ni en quantité ni en qualité. On a pu toutefois noter dans quelques rares cas une légère anémie, difficile d'ailleurs à attribuer avec certitude à l'évolution de la mononucléose infectieuse ; il est possible, par exemple, que le malade ait présenté cette anémie antérieurement, ou que la thérapeutique instituée, sulfamidothérapie intense en particulier, ait pu léser la série rouge.

En pratique, nous noterons l'intégrité des éléments de la série rouge comme un caractère négatif de valeur, surtout dans les cas où on est amené par les modifications de la série blanche à évoquer les diagnostics de leucémie lymphoïde ou de leucémie aiguë.

— Les troubles de la crase sanguine ne sont jamais observés, le taux des hématoblastes n'est pas modifié.

B) Les Leucocytes : Les modifications hématologiques principales portent sur tous les éléments

blancs, mais surtout sur le nombre relatif et la morphologie des leucocytes mononucléés.

Les Modifications quantitatives sont variables et sans grande importance diagnostique : la Leucocytose est d'ordinaire modérée, de 10 à 20.000, atteignant au maximum 30.000. Beaucoup plus souvent, au contraire, elle est inférieure à 10.000, et même dans certains cas, rares il est vrai, on a pu observer une leucopénie à 3-4.000.

Les Modifications qualitatives constituent l'élément fondamental du syndrome hématologique.

L'étude des pourcentages montre une élévation importante des éléments mononucléés par rapport aux polynucléaires, cette augmentation n'étant inapparente que dans les cas, rares, où la polynucléose, secondaire à une complication suppurée, peut masquer la mononucléose.

Dans la plupart des cas, le taux des mononucléaires dépasse 50 %, pouvant aller jusqu'à 90 % et plus.

Rappelons que la diminution du nombre des polynucléaires n'est que relative et qu'il ne s'agit pas là d'un syndrome agranulocytaire.

Les mononucléaires observés sont :

— soit des Eléments Normaux du sang : Lymphocytes, Moyens Mononucléaires, Monocytes ;

— soit des cellules existant normalement dans les organes hématopoiétiques : Lymphoblastes, Prolymphocytes ;

— soit des cellules mononucléées rencontrées seulement au cours d'états pathologiques : Plasmocytes, Cellules de Türck.

Parmi ces différents éléments, certains sont plus habituellement rencontrés.

Soulignons tout d'abord qu'il s'agit d'une mononucléose sanguine et non d'une monocytose, le taux des monocytes normaux étant très peu augmenté par rapport à celui des lymphocytes et des moyens mononucléaires : il convient donc de réformer l'ancienne dénomination d'angine à monocytes.

L'Examen du Sang montre :

— des Lymphocytes d'aspect normal ;

— des Moyens Mononucléaires très nombreux sur les pourcentages de morphologie plus ou moins atypique parfois, le nombre relatif des formes typiques et atypiques variant beaucoup avec les sujets ;

— des Monocytes vrais se rencontrent également quoique en moins grand nombre.

Parmi les éléments normaux des organes hématopoiétiques mais qui ne se rencontrent pas, d'ordinaire, dans le sang circulant, on peut rencontrer :

— des Lymphoblastes, assez rarement d'ailleurs, mais ce fait présente une importance capitale en raison de la possibilité d'erreur de diagnostic qu'il entraîne avec la leucémie aiguë ou la leucémie lymphoïde.

Enfin, on peut observer des éléments qui n'existent normalement ni dans les organes hématopoiétiques ni dans le sang circulant, éléments d'ailleurs très difficiles à classer.

Quoiqu'il en soit, et bien qu'à propos des aspects hématologiques particuliers on ait pu évoquer le diagnostic de leucémie, il convient de souligner que, si l'on s'attache à préciser le type des éléments rencontrés, tant normaux que pathologiques, le dia-

gnostic de mononucléose infectieuse est presque toujours possible du seul point de vue hématologique.

On se rappellera que :

— la série rouge est habituellement intacte dans la mononucléose infectieuse ;

— que, en ce qui concerne les éléments blancs, les cellules lymphoblastiques vraies y sont toujours en très petit nombre ;

— enfin que la diversité des éléments mononucléés typiques ou atypiques donne une image qui n'a pas la monotonie de celle de la leucémie.

SEROLOGIE

Nous avons dit que l'un des éléments essentiels du diagnostic de la mononucléose infectieuse était constitué par la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn.

Le principe de cette réaction d'agglutination réside dans le fait que le sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse agglutine à des taux de dilution élevés les hématies de mouton.

Les anticorps formés ne sont pas absorbés par les extraits de rein de cobaye, à l'encontre de ce que l'on observe pour d'autres agglutinines anti mouton trouvées chez des sujets normaux, ou ayant reçu des injections de sérum de cheval. Par contre, ces anticorps sont absorbés par les hématies de bœuf préalablement chauffées à 100°, caractère très particulier et qui paraît propre à la mononucléose infectieuse.

Le but de la réaction d'agglutination est de mettre en évidence ce double caractère :

— Augmentation de taux des agglutinines anti mouton ;

— Propriété qu'ont ces agglutinines d'être absorbées par les hématies de bœuf et non par le rein de cobaye.

A quelle période de la maladie la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn devient-elle positive ? Cette notion est assez difficile à préciser en raison

de l'insidiosité du début de la Mononucléose Infectieuse et de sa bénignité, qui souvent n'amènent le malade à consulter que tardivement.

Il semble toutefois que les agglutinines caractéristiques apparaissent au cours de la 2e semaine qui suit le début de la maladie, pourtant cette date est sujette à d'importantes variations, on a vu des réactions positives le 6e jour, d'autres qui ne le sont devenues qu'à la 5e semaine.

En pratique ces faits sont rares, et on considèrera comme devant rester négative une réaction trouvée telle deux fois à 15 jours d'intervalle.

Après être passé par un maximum très vite atteint, le taux des agglutinines peut rester élevé pendant une ou plusieurs semaines, pour décroître ensuite progressivement.

Fait à noter, la réaction passé par un stade où les agglutinines encore à un taux élevé, ne présentent plus un de leurs caractères fondamentaux, mais sont absorbées plus ou moins complètement par les extraits de rein de cobaye, ce qui explique qu'une réaction de Paul, Bunnel et Davidsohn, pratiquée de façon tardive puisse, sans être encore redevenue négative, se montrer douteuse.

La durée de la positivité de la réaction est variable, elle ne dépasse guère, habituellement, 6 à 8 semaines, mais il est possible d'observer une réaction positive longtemps après la disparition des signes cliniques et hématologiques, permettant un diagnostic rétrospectif.

FORMES CLINIQUES ATYPIQUES

Le tableau clinique de la Mononucléose Infectieuse peut revêtir une allure particulière soit par les caractères anormaux de ses symptômes principaux ou secondaires, soit par l'absence d'un ou de plusieurs de ces signes, soit enfin par l'adjonction de signes inhabituels.

Ne voulant pas entrer dans le détail de formes cliniques variables à l'infini, nous décrirons brièvement les tableaux les plus fréquemment rencontrés.

Formes atypiques par l'anomalie des symptômes classiques

Au premier rang de ces formes anormales citons celles où l'angine revêt une allure particulière.

A) *L'Angine :* Nous avons vu que l'angine de la Mononucléose Infectieuse pouvait être diphtéroïde, et même évoquer l'angine gangréneuse ; à l'opposé il est des formes purement érythémateuses, voire inapparentes.

B) *La Fièvre* : peut rester quelques jours élevée en plateau, et, si des troubles digestifs l'accompagnent, diarrhée en particulier, le diagnostic de ty-

phoïde peut être évoqué, diagnostic que semble confirmer la splénomégalie.

C) *Les Adénopathies* peuvent être volumineuses et très visibles à la simple inspection, elles peuvent, au contraire, être minimes, le plus souvent étendues à plusieurs territoires ganglionnaires, elles peuvent, exceptionnellement, être limitées aux ganglions cervicaux.

Formes atypiques par leur évolution

Formes frustes. — Il est des cas atténués, écourtés, d'une durée de 2 à 3 jours, avec fièvre peu élevée, légère angine, adénopathies discrètes, rate à peine palpable.

Il semble exister des formes cliniquement inapparentes et que seules les recherches biologiques permettent d'identifier.

Dans les formes ambulatoires ou frustes le diagnostic est fait à l'occasion d'un examen hématologique pratiqué, par exemple, pour une asthénie inexpliquée : les résultats de cet examen font pratiquer la réaction sérologique spécifique.

L'existence de formes inapparentes ne pourrait être prouvée que par examens sérologiques systématiques, pratique non justifiée par la bénignité habituelle et la rareté relative de la mononucléose infectieuse.

Il faut peut-être voir dans ces formes inapparentes le lien entre les cas sporadiques de la mononucléose infectieuse, notion qui cadrerait avec le caractère infectieux et transmissible de la maladie.

Formes graves a l'opposé des formes frustes

Ces formes qui s'accompagnent de signes généraux graves, d'angines sévères, d'adénopathies volumineuses et souvent douloureuses, évoquant parfois la leucémie aiguë en l'absence d'une critique serrée du syndrome hématologique.

Mais l'évolution se fait classiquement toujours vers la guérison, quel que soit le traitement institué.

Pourtant on a publié des cas mortels qui paraissent bien avoir été authentifiés par la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn. Dans certains cas, il est vrai, c'est à une complication infectieuse surajoutée que l'issue fatale a pu être attribuée, otite suivie de septicémie à streptocoques par exemple.

Ces faits ne sont d'ailleurs pas rares dans l'évolution des maladies infectieuses. On a signalé (Lemierre) en *association* à une Mononucléose Infectieuse :

Quelques infections à pyocoques.

Deux *Otites* moyennes, dont une bilatérale, suivie de Septicémie streptococcique mortelle.

Une *Angine diphtérique* suivie de Polynévrite, dans ce dernier cas, il est vrai, la Mononucléose Infectieuse n'avait pas été contrôlée sérologiquement.

D'autres cas d'Angine avec présence de Bacilles Diphtériques, mais Réaction de Schick négative, ont pu être rapportés à une Mononucléose Infectieuse chez des malades Porteurs de Germes.

On conçoit la difficulté de certains diagnostics, qui, sans doute, ne sont souvent même pas soupçonnés, la gravité si différente de l'évolution des 2 affections faisant pratiquer systématiquement la

sérothérapie antidiphtérique dès que l'aspect des fausses membranes fait évoquer le bacille de Lœffler.

Pourtant certains auteurs ont attiré l'attention sur la possibilité d'*Evolution Mortelle* par localisation de la Mononucléose Infectieuse elle même sur le Nevraxe ou ses enveloppes ; certaines statistiques étrangères comptant jusqu'à 25 % de décès.

La pratique systématique de la Rédaction de p, Bunnel et Davidsohn permettrait sans doute le diagnostic plus fréquent de ces cas graves qui paraissent d'ailleurs exceptionnels en France.

Formes atypiques par l'absence d'un ou plusieurs signes principaux

Le tableau clinique n'est pas toujours aussi complet que nous l'avons décrit.

A) L'Angine peut manquer, ou tout au moins être si discrète et fugace qu'elle passe inaperçue, la possibilité de ces formes sans angine apparente justifiant l'abandon de la dénomination d'Angine à Monocytes pour celui plus général de Mononucléose Infectieuse.

B) L'absence de Fièvre est plus rare et bien difficile à affirmer, une fièvre légère et de courte durée pouvant passer inaperçue.

C) Existe-t-il des formes *sans adénopathies* ou avec une tuméfaction ganglionnaire limitée à des territoires autres que les régions cervicales ? La question a été discutée tant du point de vue clinique que du point de vue hématologique ou sérolo-

gique, il semble que, jusqu'à preuve du contraire, on doive réserver le nom de mononucléose infectieuse aux cas entraînant une positivité de la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn.

D) Sous la même condition on a pu décrire des formes spléniques pures ou spléno-hépatiques.

Au total, cette variété de formes atypiques comporte un certain nombre de faits assez disparates, mais qui tous sont caractérisés par une atteinte de l'appareil lymphoïde, à l'exclusion de tout autre, seule la forme spléno-hépatique faisant exception.

Nous allons maintenant étudier d'autres séries de cas dont le diagnostic est souvent plus difficile, ce sont ces formes où l'existence d'un symptôme inhabituel brouille le tableau clinique, parfois au point de faire évoquer une toute autre affection.

Formes atypiques du fait de l'existence de symptômes inhabituels

A) *Formes ictériques.* — Des formes d'adénolymphoïdite avec ictère, fièvre, spléno-hépatomégalie, polyadénopathies et mononucléose sanguine, spontanément et rapidement curables ont été décrites.

Il convient de faire la critique de ces cas et de ne pas attribuer à la Mononucléose Infectieuse tous les ictères accompagnés de mononucléose sanguine sous peine d'élargir à l'excès le cadre de la maladie.

Toutefois, il existe d'incontestables mononucléoses infectieuses, vérifiées sérologiquement et hématologiquement, accompagnées d'ictère. Ces formes paraissent même assez fréquentes, 10 % pour

certains auteurs, et il s'agirait assez souvent de formes ictériques isolées, sans adénopathies notables, sans fièvre, et dont seules l'hématologie et la sérologie permettraient le diagnostic.

L'ictère, dans ces cas, serait assez souvent très net, accompagné d'une hépato-splénomégalie, de l'élimination urinaire de sels et de pigments biliaires, sans albuminurie ni hyperazotémie, l'épreuve de la galactosurie provoquée est parfois positive. Cette atteinte hépatique disparaît en général en 2 à 3 semaines.

B) Les *Formes avec atteinte d'autres organes*, Appareil Digestif, Poumons, Reins, en particulier, sont plus rares et plus discutées. Il convient de ne les accepter comme d'authentiques Mononucléoses Infectieuses que dans les cas où la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn a été recherchée et trouvée positive.

C) *Formes Digestives.* — Nous avons vu que des troubles digestifs pouvaient s'observer, réalisant parfois un tableau abdominal aigu avec nausées, vomissements, douleurs violentes, élévation thermique, cet ensemble ayant pu, dans certains cas, faire proposer une laparotomie ; dans d'autres cas, l'association à une température élevée d'une diarrhée et d'une splénomégalie a pu en imposer pour une Typhoïde.

Le Diagnostic peut rester hésitant, surtout si l'on ne voit pas apparaître rapidement l'angine et les adénopathies, signes dont la présence fait pratiquer la réaction sérologique seule susceptible de trancher le problème.

Ces formes abdominales, dues à l'atteinte de l'appareil lymphoïde le plus souvent : Appendice, Plaques de Peyer, ganglions mésentériques, sont à

rapprocher des faits que nous avons signalés où l'ateinte lymphoïde ne frappait pas électivement les territoires cervicaux.

D) *Formes avec atteinte rénale.* — Ces derniers sont par contre beaucoup plus discutables ; tout au plus dans quelques cas exceptionnels, a-t-on pu noter une albuminurie transitoire avec hyperazotémie au voisinage de 1 gr.

E) *Formes méningées et nerveuses.* — Longtemps discutées, ces formes paraissent aujourd'hui réelles.

Les formes *méningées* sont caractérisées par un état infectieux accompagné de signes de méningite aiguë, la ponction lombaire ramène un liquide clair contenant de très nombreux éléments cellulaires (25 à 300, voire 1.000 au mm., presque tous mononucléaires).

L'albuminorachie est normale ou, rarement, augmentée.

Au total ,il s'agit d'une méningite lymphocytaire sans signes nerveux ; entrant dans le cadre des méningites lymphocytaires curables et dont le diagnostic se pose avec les syndromes analogues, réalisés par certaines affections à virus neurotropes telles que la poliomyélite ou les oreillons.

Dans d'autres cas, on voit s'associer à ce tableau des signes d'atteinte du néraxe ou de l'encéphale : obnubilation, troubles de la parole, paralysie de nerfs craniens.

Les formes *nerveuses* : Ces troubles encéphalitiques ou névraxiques peuvent également s'observer sans signes méningés, des cas indiscutables ont été publiés, contrôlés par la réaction de Paul et Bunnell.

Ces cas, pourtant, s'écartent notablement par

leur clinique, de la mononucléose infectieuse typique.

Parfois même, ce n'est que très tardivement, au 25e jour, dans une observation, que les signes habiutels apparaissent, alors que le syndrome nerveux est en voie de régression.

L'évolution de ces formes méningées ou nerveuses est souvent favorable, mais nous avons vu des cas mortels de mononucléose infectieuse en rapport avec une atteinte du névraxe en particulier des centres respiratoires. On a pu discuter à ce propos, et devant la bénignité habituelle de la mononucléose infectieuse, la possibilité d'une infection secondaire à virus neurotrope.

F) *Formes s'accompagnant de manifestations cutanées.*

Parmi ces formes n'atteignant pas exclusivement l'appareil lymphoïde, nous retiendrons tout particulièrement celles qui s'accompagnent de manifestations cutanées.

En France surtout, cette association paraît tout à fait exceptionnelle et sa rareté même en fait tout l'intérêt pour les erreurs de diagnostic qu'elle risque d'entraîner.

En effet, les manifestations cutanées, comme tous les autres signes de mononucléose infectieuse, sont sujettes à de grandes variations, et, devant un érythème scarlatiniforme ou morbilliforme accompagné d'une angine et de fièvre, on ne pense guère à la mononucléose infectieuse, l'adénopathie elle-même ne redresse pas toujours le diagnostic, pouvant évoquer, par exemple, une rubéole.

Il faut, d'ailleurs, faire pour ces formes à manifestations cutanées, les mêmes réserves que pour tous les cas où l'appareil lymphoïde n'est pas seul

atteint, et n'accepter comme mononucléose infectieuse indiscutable que les cas vérifiés sérologiquement.

Et même dans ces cas l'exanthème ne peut pas toujours être attribué à la mononucléose infectieuse, qu'il s'agisse d'un syndrome infectieux surajouté, ou, comme dans une de nos observations, d'un érythème provoqué par la thérapeutique.

Quoiqu'il en soit, des manifestations cutanées paraissent indiscutables au cours de la mononucléose infectieuse. Paul en signale dans 10 % des cas, Templeton et Sutherland dans 18 % des cas. Il s'agit d'érythèmes morbilliformes, rubéoliformes, plus rarement scarlatiniformes avec des lésions rappelant parfois l'érythème polymorphe. Cette éruption est fréquemment prurigineuse.

C'est, d'ordinaire, du 8e au 20e jour de la maladie que l'éruption apparaît. Elle dure quelques jours, 3 à 7 le plus souvent, n'est pas suivie de desquamation.

Plus rarement, on observe des lésions purpuriques cutanées ou muqueuses ; ces lésions peuvent être associées à des hémorragies et faire évoquer, devant les signes cliniques d'apparence graves et les données hématologiques, une leucémie aiguë.

Mais le diagnostic le plus fréquemment évoqué est celui de la rubéole, en raison de l'association à une angine, avec syndrome infectieux, d'une adénopathie cervicale. Dans les deux cas, il existe une mononucléose, des cellules de type plasmocytaire, et cette similitude des données cliniques et hématologiques rend la confusion entre les deux affections très fréquente. Seule la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn tranchera la question ; toujours négative dans la rubéole, elle constitue le seul test de diagnostic.

Observation I. — Mlle C..., 20 ans, sans profession, entre le 9 Novembre dans le service de M. le Professeur Lemierre, à l'Hôpital Claude-Bernard, avec le diagnostic de Scarlatine. Début le 4 Novembre 1944 par un malaise général, une asthénie marquée, des douleurs lombaires.

Le 5 Novembre, apparaissent un mal de gorge avec dysphagie, des adénopathies sous-angulo-maxillaires douloureuses.

Le 7 Novembre, tandis que la dysphagie s'atténue, la température monte à 40°, les signes généraux s'accentuent : céphalalgie, malaise, anorexie.

Le 8 Novembre, l'état général s'améliore, température à 37°, la céphalalgie persiste.

Dans la nuit du 8 au 9 Novembre, apparaît une *éruption* sur les genoux, les jambes, la face antérieure du tronc, et la malade est envoyée à l'hôpital.

Le 10 Novembre, température 38°6—39°, état général conservé, on note quelques macules rouges sur la face, la langue est rouge, dépapillée, le pharynx est rouge, avec quelques points blancs cryptiques sur l'amygdale gauche, adénopathies sous-angulo-maxillaires assez volumineuses, surtout à gauche, de plus, petits ganglions cervicaux latéraux et sous-occipitaux, un ganglion axillaire gauche, quelques petits ganglions inguinaux.

L'*exanthème* est morbilliforme, à petites macules assez serrées sur le thorax, l'abdomen, les flancs, clairsemées sur les membres supérieurs et la face, en placards érythémateux sur les cuisses et le genoux.

La Rate est largement percutable et facilement palpable à l'inspiration.

Les Urines, peu abondantes (240 cc.), sont foncées, contiennent de l'urobiline.

La numération globulaire montre : Leucocytose, 16.200.

Le Pourcentage :

Polynucléaires neutrophiles	16 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	10 %
Moyens Mononucléaires	59 %
Monocytes	7 %
Plasmocytes	4 %

L'évolution est assez rapidement favorable, la température, stationnaire quelques jours à 37°5 descend à 37° le 17 Novembre.

Mais les urines restent peu abondantes : 750 cc. à 1.000 cc.

Le 13 Novembre, une nouvelle numération montre :

Hématies : 3.300.000.	
Globules Blancs : 11.000.	
Polynucléaires neutrophiles	6 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Lymphocytes	6 %
Moyens Mononucléaires	78 %
Monocytes	3 %
Plasmocytes	6 %

Le 15 Novembre, est pratiquée une réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn, qui se révèle *positive*.

Le 16 Novembre, la rate n'est plus palpable.

Le 17 Novembre, la numération montre :

Hématies : 3.540.000.	
Globules Blancs : 4.800.	
Polynucléaires neutrophiles	36 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	6 %
Moyens Mononucléaires	43 %
Monocytes	6 %

La malade sort de l'hôpital, guérie, le 26 Novembre.

Observation II. — Mlle T..., 21 ans, infirmière, entre le 18 Janvier 1945 dans le service de M. le Professeur Lemierre, à l'Hôpital Claude-Bernard, pour une fièvre éruptive. Le début remonte à une quinzaine de jours. A son retour de la convalescence d'une furonculose, passée à la campagne, elle se plaignit un soir d'asthénie, d'anorexie ; sa température s'élevait à 38°.

Le lendemain, après une bonne nuit, la température était redevenue normale, et ce fugace état infectieux fut attribué à une ulcération que la malade présente encore à la jambe droite, reste de sa furonculose.

Le 12 Janvier au matin, se révèle une tuméfaction de la région mastoïdienne droite, étendue à la face postéro-latérale du cou. Aucune douleur n'accompagne cette tuméfaction, mais la température s'élève à 38°2 le matin, 38°8 le soir.

Le lendemain, le côté gauche est tuméfié à son tour, l'amygdale gauche paraît également atteinte. D'ailleurs la malade se plaint alors de sa gorge et d'une légère gêne à la déglutition.

On note un catarrhe très accentué, la température est à plus de 38°.

Le 14 Janvier, une angine érythémato-pultacée intense fait suspecter une diphtérie et pratiquer un prélèvement qui reste négatif.

Le 15 Janvier, la gorge est très douloureuse, la dysphagie très accentuée empêche toute alimentation solide ; l'adénopathie cervicale et sous-angulo-maxillaire est très volumineuse.

Le 16 Janvier, on constate une *éruption* au cou, derrière les oreilles et au front.

Le 17 Janvier, cette éruption est généralisée, la gorge toujours douloureuse, le catarrhe nasal très accentué.

L'altération de l'état général avec tendance syncopale fait conseiller le transfert à l'hôpital.

A son entrée, on constate :

Température à 38°7 le matin. Pouls à 130.

Tension artérielle, 11-8.

La dysphagie a diminué.

On note une légère photophobie.

L'examen de la gorge montre une angine rouge intense, avec quelques points blancs sur les amygdales qui sot augmentées de volume, la luette est normale, la langue est saburrale.

Pas de signe de Köplick.

L'adénopathie cervicale est importante, plus nette du côté droit où les ganglions sont assez isolés. A gauche existent une masse du volume d'un œuf de pigeon, légèrement douloureuse à la pression, comblant la région sous-angulo-maxillaire jusqu'à la mastoïde, et un petit ganglion rétro-auriculaire. De plus, il existe une adénopathie occipitale, axillaire et inguinale.

L'*éruption* généralisée à tout le corps est *morbilliforme*, composée de maculo-papules séparées les unes des autres, plus pâle sur le corps que sur les membres, et surtout qu'au visage où elle s'étend à toute la face, derrière les oreilles, sur le front, le nez, les joues, le pourtour de la bouche, le menton. Elle est légèrement prurigineuse.

Par ailleurs :

L'examen pulmonaire révèle quelques râles de bronchite.

Le cœur est rapide, pouls à 136, tension à 11-6.

La rate est percutable et palpable, le foie est normal.

Le reste de l'examen ne présente rien de particulier.

En résumé, il s'agit d'une jeune fille de 21 ans au 16e jour de sa maladie.

Elle présente, depuis 10 jours, un état fébrile,

— une grosse angine avec adénopathies et splénomégalie,
— une altération discrète de l'état général,
— une éruption morbilliforme.

Dans ses antécédents, on note : une rougeole et une scarlatine dans le jeune âge, une pneumonie à 12 ans, une typhoïde à 13 ans ; mais surtout, au début de sa maladie actuelle, un traitement par la *Septazine* a été institué et poursuivi pendant 10 jours, au cours desquels 41 grammes de médicament au total ont été ingérés.

Signalons tout de suite que l'évolution va se poursuivre favorablement en quelques jours.

Le 22 janvier, la température est à 37°, l'angine a disparu, les adénopathies sont en nette régression, l'éruption a presque disparu. Seule une splénomégalie discrète, encore palpable, persiste.

Outre le prélèvement qui, comme nous l'avons dit, n'a pas montré de bacilles de Lœffler, il a été pratiqué une numération globulaire le 19 janvier qui a montré :

Globules Blancs : 15.600.	
Polynucléaires neutrophiles	49,5 %
Polynucléaires éosinophiles	1,5 %
Lymphocytes	4,5 %
Grands lymphocytes	25,5 %
Monocytes	19 %

La réaction de Paul- Bunnell et Davidsohn est positive.

Observation III. — M. D..., 17 ans 1/2, entre dans le service de M. le Professeur Lemierre à l'Hôpital Claude-Bernard, le 2 Février 1945, avec le diagnostic d'angine diphtérique.

Le début de la maladie remonte au 29 Janvier, marqué par une dysphagie à début brutal et une sensation de froid ; pourtant le malade ne prend pas sa température, continue son travail.

Le 30 Janvier au soir, il s'alite.

Le 31 Janvier, un médecin appelé constate une angine d'apparence banale, avec température à 38°5.

Le 1er Février, devant la persistance des symptômes, le malade est envoyé à l'Hôpital comme suspect de Diphtérie, mais aucune injection de sérum n'est pratiquée.

A son entrée, on note : une certaine asthénie, une légère altération de la voix qui pourtant n'est pas nasonnée, la respiration est légèrement gênée, le malade respire la bouche ouverte, la température est à 39°, le pouls à 108, la tension artérielle à 12-8. Les urines contiennent de l'urobiline ; l'examen de la gorge montre un œdème de la luette, et, sur les amygdales, un enduit pultacé blanchâtre, mince, peu cohérent. L'haleine est légèrement fétide ; les ganglions sous-maxillaires sont volumineux, surtout à gauche, sans péri-adénite ; par ailleurs, on note quelques ganglions perceptibles au niveau de la chaîne carotidienne droite ainsi que dans le creux axillaire droit, dans la région inguinale droite. La rate est percutable, non palpable ; le reste de l'examen ne montre rien de particulier.

En résumé, il s'agit d'un malade, porteur depuis 6 jours d'une angine érythémato-pultacée, accompagnée d'une adénopathie étendue à plusieurs territoires.

Dans les antécédents on retrouve : une varicelle, une rougeole, une coqueluche et une bronchopneumonie dans l'enfance. Le malade aurait été, à 3 ans, vacciné contre la diphtérie.

On pense à une Mononucléose Infectieuse, diagnostic que confirme la numération globulaire :

Hématies : 4.470.000.	
Globules Blancs : 11.700.	
Polynucléaires neutrophiles	39 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands Lymphocytes	48 %
Petits Lymphocytes	3 %
Monocytes	9 %

et la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn *positive* le 8 Février.

Le 10 Février, alors que la température, depuis 48 heures, est redescendue à 37°, apparaît une *éruption* sur les membres, éruption constituée de maculo-papules séparées par des intervalles de peau saine, légèrement prurigineuse, rappelant par son aspect l'éruption d'une rougeole.

Aux coudes et aux genoux, l'éruption est confluente en larges placards rouges.

Cette éruption disparaît spontanément le 12 Février.

Observation IV. — M. P..., 31 ans, gardien de la paix entre dans le service de M. le Professeur Chabrol, à l'Hôpital Saint-Antoine, le 11 Février 1943, pour Fièvre éruptive.

Le début remonte au 25 Janvier, rapide en quelques heures, marqué par un malaise général, des sueurs abondantes, une élévation thermique à 39° le soir, un vomissement, une légère céphalée.

Une gripe banale est diagnostiquée, l'examen ne révélant à ce moment aucun signe particulier, les jours suivants la baisse progressive de la température semble confirmer ce diagnostic.

Mais le 2 Février apparaît une angine, accompagnée d'une reprise de la température qui atteint 39°8 ; cette angine est pseudo-membraneuse, sans toutefois présenter un aspect diphtéroïde, elle est bilatérale, plus marquée du côté gauche, elle est douloureuse et s'accompagne d'une légère otalgie.

Le 3 Février, apparaît une adénopathie rapidement généralisée.

Le 5 Février, un subictère conjonctival s'accentuant peu à peu.

Le 8 Février, apparaît brutalement un *érythème morbilliforme*, la température est alors redevenue normale : 36°5 à 37°5, elle restera telle pendant toute l'évolution de la maladie. Par contre, l'adénopathie, qui avait régressé, subit une nouvelle poussée, l'état général est atteint, l'asthénie notable.

L'examen le 12 Février montre une éruption intense, généralisée respectant toutefois la face, plus mraquée aux points de frottement, il s'agit d'un érythème morbilliforme, s'effaçant à la pression, sauf au niveau du thorax où il présente un caractère purpurique. Il est formé de macules arrondies, rosées, légèrement papuleuses, veloutées au palper, ces macules tendent à confluer aux points de frottement, mais sans former de placards étendus.

Cette éruption s'est accompagnée à son début d'un prurit intense, presque disparu actuellement.

L'angine est également presque disparue, il ne persiste qu'une angine érythémateuse, non douloureuse.

L'adénopathie, par contre, est toujours nette, on sent dans les régions cervicales latérale et postérieure, sous maxillaire, épitrochléenne, inguinale, des 2 côtés, des ganglions petits, durs, indolents, roulant sous le doigt, sans périadénite.

Par ailleurs, l'examen ne révèle aucun signe particulier, la Rate, le Foie sont de dimensions normales, les Urines, foncées lors de l'apparition du subictère, sont maintenant de coloration normale, leur volume est de 1.500 cc. par 24 heures.

Nous avons pratiqué chez ce malade le 24 Février une ponction sternale qui a donné les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	18 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Métamyélo-Neutrocytes	8,5 %
Myélocytes neutrophiles	13 %
Promyélocytes	2 %
Myéloblastes	1 %
Grands Lymphocytes	24,5 %
Petits Lymphocytes	9 %
Monocytes	2 %
Hématies nucléées	20,5 %
Normoblastes	1 %
Cellules plasmocytaires	2 %

pas d'atypie cellulaire.

La Formule Leucocytaire pratiquée le 12 Février montre :

Polynucléaires	31 %
Grands Mononucléaires	6 %
Moyens Mononucléaires	36 %
Lymphocytes	16 %
Monocytes	11 %

Le nombre des globules blancs est normal : 6.000.

La Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn, pratiquée le 16 Février 1943, est *faiblement positive*.

L'évolution est rapidement favorable, notons d'ailleurs que le malade est resté apyrétique pendant tout son séjour à l'Hôpital; il sort guéri le 10 Mars.

CRITIQUE

La faible positivité de la réaction sérologique qui a été pratiquée chez le malade dont nous relatons l'histoire dans notre 4e observation, peut s'expliquer :

— par la date relativement précoce à laquelle la réaction a été faite (21 jours après le début) ;

— par le peu d'intensité de la maladie qui était alors apyrétique, après quelques jours seulement de fièvre peu élevée. Il semble, en effet, que l'intensité et la durée de la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn soient souvent en rapport avec l'intensité des signes cliniques.

Les circonstances ne nous ont, malheureusement, pas permis de répéter cet examen.

Notons également que chez ce malade le taux des globules blancs n'a pas dépassé 6.000, mais il est fréquent dans la Mononucléose Infectieuse d'observer une leucocytose très modérée, et d'autre part il convient de noter chez ce malade le pourcentage relatif élevé des Mononucléaires.

Le diagnostic de Mononucléose Infectieuse nous paraît à peu près certain.

L'allure clinique de la maladie,

Son début grippal suivi d'une angine apparue seulement le 10e jour après le début de la période fébrile.

Les adénopathies rapidement généralisées et

persistant plusieurs semaines après la disparition de l'angine et des signes infectieux.

L'asthénie importante, alors que la température n'est restée élevée que quelques jours, et qu'aucun syndrome toxique ne pouvait l'expliquer.

Le taux peu abaissé des Hématies (3.180.000).

La formule leucocytaire avec sa granulopénie. sa mononucléose élevée,
sont assez évocateurs.

L'absence de splénomégalie ne peut être retenue, étant donné d'une part la fréquence des formes anormales de la Mononucléose Infectieuse, d'autre part le peu d'intensité du syndrome clinique présenté par ce malade.

Pourrait-il s'agir d'une autre maladie infectieuse ou hématologique ?

La bénignité de l'évolution, sans qu'aucune thérapeutique ait été instituée, nous paraît permettre d'éliminer une affection du groupe des leucémies.

Le seul diagnostic pouvant se discuter serait celui de la rubéole, mais, dans cette affection, l'adénopathie est plus précoce, précédant même parfois l'élévation de la température ; il n'y a pas d'angine vraie ; l'éruption débute par la face, alors que, chez notre malade, la face a toujours été respectée ; dans la rubéole également, l'éruption ne présente jamais un caractère purpurique.

Le diagnostic de Mononucléose Infectieuse, malgré le résultat douteux de la réaction d'agglutination, paraît donc le plus vraisemblable, et nous sommes bien en présence d'une forme relativement typique par ses signes principaux, anormale par l'apparition d'un subictère le 10e jour, d'une éruption morbilliforme, purpurique par endroits, le 13e jour.

Nos autres observations, si elles ont donné lieu à leur début à des discussions diagnostiques en présence d'un tableau clinique incomplet peu évocateur, sont toutes contrôlées par une forte positivité de la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn.

La seule question qui se pose à leur sujet est celle de la pathogénie de la manifestation cutanée.

Pour l'une de nos malades (obs. II), cette pathogénie paraît ne faire aucun doute : un traitement sulfamidé avait en effet été institué à la période d'incertitude diagnostique, et notre malade avait reçu une forte dose de médicament (41 gr.) répartie sur plusieurs jours, une période de deux semaines environ, avec, vers la fin, une interruption de 24 heures ; or, c'est à la fin de ce traitement que l'éruption est apparue.

La fréquence de ces éruptions à l'occasion de toute chimiothérapie, la coïncidence des dates, tout contribue à faire rattacher, avec vraisemblance, les manifestations cutanées de cette malade à la thérapeutique.

Chez nos autres malades, au contraire, aucune cause extérieure n'est intervenue.

On ne peut non plus invoquer une association pathologique, l'évolution clinique ne permettant guère de soutenir cette hypothèse.

Il semble donc bien s'agir de formes éruptives de la Mononucléose Infectieuse.

Au total, l'étude de ces observations montre que les problèmes diagnostiques soulevés par les formes avec manifestations cutanées de la Mononucléose Infectieuse peuvent être variées :

L'une de nos malades est entrée à l'hôpital avec un diagnostic de scarlatine, une autre pour diphtérie, une 3e pour angine banale, le 4e pour fièvre éruptive sans autre précision.

La variabilité, que nous avons déjà soulignée, des signes principaux de la Mononucléose Infectieuse, la fréquence des groupements symptomatologiques atypiques et des signes inhabituels explique cette imprécision du diagnostic au début.

La relative rareté de la Mononucléose Infectieuse, la lenteur avec laquelle se complète le tableau clinique, font que l'on ne pratique pas toujours systématiquement la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn ; et, d'ailleurs, cette réaction sérologique ne serait d'aucun secours pendant les 2 premières semaines, avec la formation des agglutinines.

Il est donc fatal que l'on s'attache aux symptômes qui paraissent les plus imporatnts, d'autant que presque toutes les maladies infectieuses peuvent présenter des formes atypiques ou des associations pathologiqus, et que beaucoup d'entre elles se traduisent, à leur début, par une angine.

L'angine, en effet, paraît être l'un des signes les plus fréquents au début de la Mononucléose Infectieuse, c'est d'ailleurs avec une angine que tous nos malades sont entrés à l'hôpital.

L'adénopathie paraît être également un symptôme relativement précoce.

L'éruption n'apparaît que plus tardivement, parfois même après la disparition du syndrome infectieux, alors que dans les autres fièvres éruptives, l'exanthème marque une étape aiguë de la maladie.

Dans nos observations, l'éruption est apparue une fois le 5e jour, 2 fois le 13e jour après le début du syndrome infectieux.

Quelle est la pathogénie de cette éruption ? Le seul fait de l'atteinte d'un organe n'appartenant pas à l'appareil lymphoïde en fait un symptôme très anormal au cours de la Mononucléose Infectieuse telle qu'on la conçoit actuellement.

Dans certains cas, il s'agit d'un phénomène surajouté, une de nos observations concerne une éruption de nature très vraisemblablement toxique, et il est probable que bien des éruptions apparaissant au cours d'une Mononucléose Infectieuse reconnaissent cette même origine.

L'absence de tout traitement connu de cette affection, l'imprécision du diagnostic au début, la vogue actuelle de la chimiothérapie et de médicaments dont la tolérance par l'organisme varie selon les sujets, expliquent surabondamment la possibilité de cette pathogénie.

Il pourrait s'agir soit d'une manifestation toxique vraie, soit d'un accident d'intolérance, soit d'une réaction type Herxheimer, soit encore d'une manifestation de biotropisme, le caractère fréquemment prurigineux de l'éruption ne plaide pas contre ces éventualités.

Dans ce domaine, nous en sommes réduits aux hypothèses.

Dans d'autres cas c'est en l'absence de toute thérapeutique, ou après un traitement incontestablement anodin que l'on voit apparaître l'éruption.

Il peut alors s'agir soit d'une maladie éruptive surajoutée, et l'on sait que ces associations sont toujours possibles, soit de l'exacerbation par la Mononucléose Infectieuse d'un germe saprophyte normal de la peau ou de l'organisme, soit d'une manifestation due à un germe de sortie, là encore nous ne pouvons émettre que des hypothèses, aucune preuve d'ordre bactériologique, sérologique, ou anatomopathologique n'ayant pu être apportée.

Quoi qu'il en soit, des éruptions sont observées au cours de Mononucléoses Infectieuses incontestables et contrôlées par la Réaction de Paul, Bunnell

et Davidsohn, réaction qui paraît bien avoir une valeur de certitude.

Rien, jusqu'à présent, ne vient faire la preuve de l'origine réelle de ces manifestations cutanées.

L'existence d'autres manifestations atypiques, d'atteinte d'autres organes indépendants de l'appareil lymphoïde, par exemple de formes ictériques, rend très plausible la possibilité pour le virus de la Mononucléose Infectieuse de s'attaquer aux téguments.

L'évolution même des exanthèmes observés, polymorphes, variables dans leur apparition et leur durée, fugaces souvent, toujours bénins et non accompagnés d'une exacerbation des autres signes cliniques cadre bien avec ce que nous savons du comportement des autres éléments plus constants du tableau clinique de la Mononucléose Infectieuse.

La connaissance plus complète de l'histo-pathologie de cette curieuse affection actuellement encore si peu connue, la découverte de son virus, ou des différents virus qui la causent, la perfection accrue des méthodes de laboratoire éclairciront peut-être le problème que nous ne pouvons que poser faute d'éléments suffisants pour le résoudre.

Peut-être alors sera-t-il reconnu qu'il convient de démembrer ce que nous appelons Mononucléose Infectieuse, et que ses manifstations cutanées doivent être décrites dans un cadre plus limité.

Actuellement nous ne pouvons que constater l'existence possible au cours de la Mononucléose Infectieuse de manifestations indépendantes de l'appareil lymphoïde, manifestations parmi lesquelles avec une certaine fréquence on observe des éruptions cutanées.

Encore faut-il que le diagnostic de la maladie en cause soit bien précisé, pour y arriver avec cer-

titude, on ne se fiera pas seulement au syndrome clinique dont on sait la variabilité, la fréquente banalité ; mais on recherchera une confirmation par le laboratoire dont les données sont beaucoup moins contestables.

L'étude hématologique apporte déjà une présomption de grande valeur, mais le seul test absolu est constitué par la Réaction d'agglutination de Paul, Bunnell et Davidsohn.

CONCLUSIONS

I. — La Mononucléose Infectieuse réalise dans les cas typiques un tableau caractéristique, unissant :

Une Angine,
Une Adénopathie,
Une Splénomégalie,
Un Syndrome Infectieux,
Un Syndrome Hématologique caractérisé par des modifications de la série blanche,
Une Réaction Sérologique d'agglutination spécifique et quelques signes moins constants parmi lesquels :
Des Manifestations Oculaires,
Une Stomatite,
Des Epistaxis.

II. — Son Evolution est presque toujours favorable.

III. — Tous les signes sont sujets à d'importantes variations dans leur intensité, leur ordre d'apparition, leur existence même, ce qui crée autant de tableaux cliniques atypiques.

IV. — Des signes plus inhabituels encore peuvent s'observer, réalisant des Formes Anormales de la maladie, traduisant parfois l'atteinte d'un organe ne faisant pas partie de l'appareil lymphoïde.

V. — Parmi ces formes, les plus importantes sont :

Les Formes Ictériques,

Les Formes avec Manifestations Cutanées : érythèmes d'allure variée, le plus souvent morbilliforme.

VI. — Les Manifestations Cutanées, relativement fréquentes, peuvent poser des problèmes diagnostiques délicats avec les autres maladies éruptives, la Rubéole en particulier, ainsi qu'avec certaines Leucémies.

VII. — Ce Diagnostic, auquel contribue l'étude hématologique, sera toujours confirmé par la Réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn, qui fait le lien de toutes les formes anormales.

Vu : *Le Doyen*,
Binet.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
Lemierre.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

Paul Chevallier. — Revue de Pathologie Comparée, 1928.

Paul et Bunnell. — Am. Jour. of Méd. Sciences, 1932-183-90.

*Paul. — New York Acad. Méd. 1939-15-43.

*Neimann, Roussel et Kennel. — Rev. Méd., Nancy 1939-67-

*Kennel. — Thèse, Nancy, 1939.

Bernstein. — Médicine, 1940-19-85.

Werlin. — Am. Jour. Méd. Sciences, 1941-201-483.

Downey et Stasney. — Folia Hémato. 1936-54-417.

Coydelle et Sohier. — Presse Médicale, 1932-771.

Warren. — Am. Jour. of Méd. Sciences, 1941-201-483.

Ho-Djün-Huang. — Médiz. Klin. 1941-37-135.

Pons et Julianelle. — Arch. of Inst. Méd. 1940-65-1.

Lehndorff et Schwartz. — Erg. Inn. Méd. 1932-42-775.

Taillens. — Thèse Lausanne 1942 (Risold, édit., Lausanne).

Wising. — Acta Medica Scandinavica, 1942, suppl. CXXXIII.

*Templeton et Sutherland. — Jour. Am. Méd. Assoc. 1939-113-1215.

Lemierre. — Journal des Praticiens, 1939-53-385.

*Debré, Lamy et Bernard. — Gaz. Méd. France, 1920-36-43.

*Sohier. — La Mononucléose Infectieuse. Masson, 1943.